

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 101 62 704.1

**Anmeldetag:** 19. Dezember 2001

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Verwendung von Buprenorphin zur  
Therapie der Harninkontinenz

**IPC:** A 61 K 31/485

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Mai 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag



Hiebinger

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen**  
**(eigenes Zeichen: GRA 3103)**

**Verwendung von Buprenorphin zur Therapie der Harninkontinenz**

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Buprenorphin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz.

10

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskelkomplex der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

15

20

25

30

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei umfaßt das Krankheitsbild Dranginkontinenz 1. vermehrten Harndrang 2. eine erhöhte Miktionsfrequenz und 3. die unwillkürliche Harninkontinenz als solche. Ursachen können u.a. Harnblasenentzündungen und neurogene

Blasenstörungen sowie auch Blasen­tuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt. Ein weiteres hier passendes Krankheitsbild ist die überaktive Blase (overactive bladder).

5 Vermehrter Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

10 Üblicherweise werden vermehrter Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies  
Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der  
15 für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu  
20  $\alpha$ -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu  $\beta$ -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Diarylmethylpiperazine und -piperidine sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben. Ebenso wurde für Tramadol ein positiver Effekt auf die Blasenfunktion in  
25 einem Rattenmodell rhythmischer Blasenkontraktionen nachgewiesen (Nippon-Shinyaku, WO 98/46216).

Weiterhin gibt es Literatur, in der eine bekannte Nebenwirkung der Opiode, die Harnretention (Cousins und Mather, 1984, Anesthesiol. 61, 276-310), klinisch untersucht wird. Beispiele sind schwache Opiode wie Diphenoxylat  
30 (Fowler et al., 1987 J. Urol 138:735-738), starke Opiode wie Morphin (Malinovsky et al., 1998 a.a.O; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep;48(1):31) und Meperidin (Doyle and Briscoe, 1976 Br J

- Urol 48:329-335; Mohan et al., 1995, Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. 33, 34-37) und sehr starke Opioide wie Fentanyl (Malinovsky et al., 1998 a.a.O.; Drenger und Magora, 1989 Anesth Analg 69:348-353) oder auch gemischte Opioidagonisten / -antagonisten wie Pentazocin (Shimizu et al. 5 (2000) Br. J. Pharmacol. 131 (3): 610 – 616; Mohan et al., 1995, Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. 33, 34-37 ) und Nalbuphin (Malinovsky et al., 1998, a.a.O). Allerdings erfolgten diese Untersuchungen, da es sich ja zumeist um humane Studien handelte, in analgetisch wirksamen - Konzentrationen und in keinem dieser Fälle ist jemals ein positiver Effekt in 10 der Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz berichtet worden. Vielmehr wird hier Harnretention festgestellt, was aber generell eine durchaus unerwünschte Wirkung ist und damit diese Verbindungen unattraktiv erscheinen läßt.
- 15 Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist weiter zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als 20 bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.
- 25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen.
- 30 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Buprenorphin bereits bei geringen Konzentrationen eine günstige Wirkung auf die Blasenfunktion,

insbesondere der Dranginkontinenz oder „overactive bladder“, besitzt und gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungsbilder geeignet ist.

5 Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung von Buprenorphin auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Base und/oder Salze physiologisch verträglicher  
10 Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz, insbesondere der Dranginkontinenz oder „overactive bladder“.

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß Buprenorphin in einem Modell, mit dem sich die beanspruchten Indikationen, insbesondere die  
15 Dranginkontinenz, abbilden lassen, hoch wirksam ist. Buprenorphine hebt im Modell die durch Oxy-Hämoglobin ausgelöste Detrusor-Überaktivität auf und beeinflusst die Blasenparameter entsprechend positiv. Gerade in einem Modell, das die Krankheitssymptome wie eben Dranginkontinenz, „overactive bladder“ etc. deutlich zeigt, hat sich Buprenorphin damit  
20 bewährt.

Diese Wirkung ist auch insofern überraschend, da es auch zu Buprenorphin Untersuchungen in Bezug auf Harnretention und die Wirkung auf Blasen- und Urethra-Aktivität gibt (Murray K., 1983, Brit. Med. J. 286,  
25 765-766; Drenger and Magora, 1989 Anesth Analg 69:348-353; Batra et al., 1996, Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. 34, 309-311; Malinovsky et al., 1998 Anesth Analg 87:456-461), wobei aber die zum Teil etwas widersprüchlichen Ergebnisse gerade einem Einsatz von Buprenorphin in der Harninkontinenz widersprechen. So berichten Drenger wie auch Batra,  
30 daß eine epidurale Gabe von Buprenorphin im analgetisch wirksamen Bereich von 4 µg/kg (Batra) bzw. bei 2 µg/kg (Drenger [an Hunden]) keinen signifikanten Einfluß auf die Blasen- oder Urethrafunktion hat und

empfehlen letztlich daher beide mangels Effekt gerade den Einsatz von Buprenorphin zur Schmerzbehandlung bei Patienten, bei denen Komplikationen im Harnbereich vermieden werden sollen. Umso erstaunlicher ist es, daß gerade Buprenorphin hier eine ausgesprochen günstige Wirkung in der Behandlung der Harninkontinenz zeigt.

Im anderen Extrem berichtet Malinovsky (Tabelle 4, S. 460), daß bei einer Gabe von 0,3 mg i.v. bei Patienten von etwa 70 kg Körpergewicht (4,3 µg/kg) in 5 von 10 Fällen Harnretention auftritt und auch im von Murray vorgestellten Fall Harnretention nach sublingualer Einnahme von 400 µg Buprenorphin (~ 5,7 µg/kg) eintritt. Abgesehen davon, daß Harnretention eine klar unerwünschte Wirkung ist, widersprechen sich hier die Daten und es decken bzw. überschneiden sich auch die berichteten Dosen, in denen sich im Ergebnis negative Wirkungen auf die Blase zeigen, mit solchen, in denen sich gar keine zeigen. Dabei ist es besonders irritierend, daß eine i.t. gegebene Menge von 4 µg/kg (Batra et al.) trotz des erheblich geringeren Verteilungsraumes und damit höherer Konzentration am Wirkort keinen Einfluß auf die Blasenfunktion hat, obwohl gerade IT-Gabe von Opioiden zu deutlicher Harninretention führen soll (Cousins und Mather 1984; Drenger und Magora 1989), während 4,3 µg/kg i.v. zu 50 % Harnretention führen sollen (Malinovsky et al.). Umso erstaunlicher war es, daß Buprenorphin trotz der von beiden Seiten negativen Literatur-Vorzeichen bei Harninkontinenz wirksam ist und insbesondere in einem Modell, das den Krankheitszustand abbildet.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des Buprenorphins mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist hier die freie Base, das Hydrochlorid, Stearat, Citrat oder Lactat, insbesondere die freie Base oder das Hydrochlorid.

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz mit den unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellten Arzneimitteln mit einer Buprenorphin-Dosis unterhalb der Untergrenze der für die Schmerzbehandlung üblichen Dosis erfolgt.

Dabei ist es ganz besonders bevorzugt, wenn die Behandlung mit einer Buprenorphin-Menge  $< 300 \mu\text{g}$  oder  $< 4,3 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht, vorzugsweise zwischen  $300 \mu\text{g}$  und  $1 \mu\text{g}$  oder  $4,3 \mu\text{g/kg}$  und  $0,014 \mu\text{g/kg}$ , insbesondere zwischen  $250 \mu\text{g}$  und  $5 \mu\text{g}$  oder  $3,6 \mu\text{g/kg}$  und  $0,07 \mu\text{g/kg}$ , besonders bevorzugt zwischen  $200 \mu\text{g}$  und  $10 \mu\text{g}$  oder  $2,8 \mu\text{g/kg}$  und  $0,14 \mu\text{g/kg}$  erfolgt. Weiter gilt dabei bevorzugtermaßen, daß die angegebenen Buprenorphin-Mengen die maximalen bzw. minimalen Mengen einer Einzeldosis und/oder die pro Tag verabreichten maximalen oder minimalen Mengen sind.

Als in der Schmerztherapie üblich sind Dosierungen (i.m. oder i.v.) von  $0,3 - 0,6 \text{ mg}$  angegeben (Martindale (Ed. C. Parfitt), The complete drug reference, 32. Aufl., 1999, S. 22 f.). Entsprechend kann hier von ca.  $300 \mu\text{g}$  als der Untergrenze der analgetischen Wirksamkeit ausgegangen werden. Die relative Dosierung in  $\mu\text{g/kg}$  wurde entsprechend auf einen Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $70 \text{ kg}$  berechnet.

Angesichts der Daten beispielsweise von Batra et al. 1996, der mit einer Dosierung von  $4 \mu\text{g/kg}$  keine signifikanten Effekte an der Blase mit Buprenorphin im Menschen gesehen hatte, war es sehr überraschend festzustellen, daß trotzdem bereits bei diesen und außerdem auch bei deutlich unter dieser unteren analgetischen Dosierung liegenden Buprenorphin-Mengen eine die Dranginkontinenz lindernde Wirkung des Buprenorphins im Tiermodell auftritt.

Es ist weiter besonders bevorzugt, wenn das unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz eine verzögerte Freisetzung zeigt, vorzugsweise in Form einer Retard-Formulierung vorliegt.

Dies ist eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, da die Behandlung der Harninkontinenz eine sehr langfristige Therapie voraussetzt. Daher ist es sehr günstig, wenn das Arzneimittel eine verzögerte Freisetzung zeigt und der Wirkstoff entsprechend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich abgegeben wird.

Dabei ist es zum einen eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung, wenn das Arzneimittel in der Form eines verzögert freisetzenden Partikels oder Implantats, insbesondere eines Kunststoff-Implantats oder -Partikels, vorliegt, wobei der Kunststoff vorzugsweise ausgewählt ist aus Polylactid, Polyglykolid oder einem Polylactid/Polyglykolid-Copolymer.

In dieser Ausführungsform wird das Buprenorphin vorzugsweise nicht-kovalent an und in den Partikel oder das Implantat gebunden, der oder das nach Verabreichung meist unter Abbau der Trägermatrix des Partikels oder Implantats den Wirkstoff langsam, z.T. im Falle von Implantaten über Monate hinweg, und kontinuierlich in kleinen Mengen freisetzt. Gerade weil aber bei der Behandlung von Dranginkontinenz-Symptomen wie der Harninkontinenz mit Buprenorphin nur so überraschend niedrige Dosen notwendig sind und eine kontinuierlich langsame Freisetzung der Therapie nach vorliegenden Erkenntnissen entgegenkommt, hat sich herausgestellt, daß diese Form der Erfindung sehr günstig ist.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist es zum anderen daher auch, wenn das hergestellte Arzneimittel ein transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters zur



Verabreichung von Buprenorphin an die Haut ist. Auch oder gerade diese Form des unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellten Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz zeigt nach den vorliegenden Erkenntnissen besonders günstige Eigenschaften in dieser Indikation bzw. diesen Indikationen. Günstigerweise setzen derartige Pflaster über einen Zeitraum von 3 oder auch 5 oder mehr Tagen kontinuierlich bestimmte leicht einstellbare Mengen an Buprenorphin frei, die auch sehr gering sein können (was überraschenderweise in dieser Indikation ausreicht), die dann über die Haut aufgenommen werden. Entsprechend geeignete Pflaster sind u.a. aus der EP 0 430 019 B1, der WO 98/36728 oder der WO96/19975 bekannt

Bevorzugt ist es, wenn das transdermale therapeutische System aus einer wirkstoffdurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht besteht. Dabei ist es weiter bevorzugt, wenn die Reservoirschicht 20-90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Weichmacher, 0,1-20 Gew.-% Buprenorphin auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Base und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, vorzugsweise in Form der Buprenorphinbase, und 0,1 –30 Gew.-% Lösungsmittel für Buprenorphin enthält, wobei das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin in der Reservoirschicht vorzugsweise eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.

Eine besonders bevorzugte Form des unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellten Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz zeigt eine Freisetzungsrate des Buprenorphins zwischen 1 µg/h und 40 µg/h, vorzugsweise zwischen 2 µg/h und 35 µg/h,

insbesondere zwischen 5 µg/h und 20 µg/h, bevorzugt zwischen 5 µg/h und 10 µg/h. Dies sind – wie sich herausgestellt hat – besonders günstige Freisetzungsraten für diese Indikationen.

5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellten Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz in Form eines transdermalen therapeutischen Systems in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut ist  
10 es, wenn das transdermale therapeutische System eine Freisetzungsrate des Buprenorphins erster Ordnung über ein Dosierungsintervall von 72 h zeigt, so daß eine maximale Plasmakonzentration zwischen 20 pg/ml und 1052 pg/ml erreicht wird, und wenn bei der Behandlung das transdermale therapeutische System für ein weiteres Dosierungsintervall von mindestens  
15 2 Tagen auf der Haut des Patienten verbleibt, während dessen das transdermale therapeutische System eine Freisetzungskinetik des Buprenorphins nullter Ordnung zeigt, so daß die Patienten während des zusätzlichen Dosierungsintervalls von mindestens 2 Tagen Analgesie erfahren.

20 Dabei ist es weiter bevorzugt, daß während des zusätzlichen Dosierungsintervalls von mindestens 2 Tagen eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 0,3 µg/h und 21 µg/h, vorzugsweise zwischen 0,3 µg/h und 9 µg/h oder zwischen 13 µg/h und 21 µg/h, insbesondere zwischen 0,3 µg/h und 0,6 µg/h, zwischen 0,7 µg/h und  
25 1 µg/h, zwischen 2 µg/h und 4 µg/h, zwischen 4 µg/h und 7 µg/h oder zwischen 5 µg/h und 9 µg/h aufrechterhalten wird.

Ebenfalls bevorzugt ist diese Form dann, wenn das entsprechende  
30 transdermale therapeutische System eine Freisetzungsrate des Buprenorphins erster Ordnung über ein Dosierungsintervall von 72 h zeigt, so daß ca. 72 h nach Anwendung dieses transdermalen therapeutischen

Systems eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 20 pg/ml und 1052 pg/ml, vorzugsweise zwischen 85 pg/ml und 263 pg/ml, insbesondere zwischen 20 pg/ml und 66 pg/ml, zwischen 42 pg/ml und 132 pg/ml, zwischen 169 pg/ml und 526 pg/ml, zwischen 254 pg/ml und 789 pg/ml oder zwischen 339 pg/ml und 1052 pg/ml erreicht wird.

Günstig sind auch entsprechende Transdermale therapeutische Systeme, bei denen ca. 72 h nach Anwendung dieses transdermalen therapeutischen Systems eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 20 pg/ml und 1052 pg/ml und während des zusätzlichen Dosierungsintervalls von mindestens 2 Tagen eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 0,3 µg/h und 9 µg/h vorliegt oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 85 pg/ml und 263 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 13 µg/h und 21 µg/h oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 20 pg/ml und 66 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 0,3 µg/h und 0,6 µg/h oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 42 pg/ml und 132 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 0,7 µg/h und 1 µg/h oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 169 pg/ml und 526 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 2 µg/h und 4 µg/h oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 254 pg/ml und 789 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 4 µg/h und 7 µg/h oder eine durchschnittliche Plasmakonzentration zwischen 339 pg/ml und 1052 pg/ml und eine relative durchschnittliche Freisetzungsrate von zwischen 5 µg/h und 9 µg/h.

Weiter bevorzugt ist diese Ausführungsform dann, wenn das transdermale therapeutische System mindestens 5 Tage auf der Haut des Patienten verbleibt.

Auch wenn Buprenorphin in der erfindungsgemässen Verwendung lediglich geringe bis gar keine Nebenwirkungen zeigt, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben diesen Verbindungen auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens Buprenorphin auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Generell können diese erfindungsgemäßen Arzneimittel wie auch die oben beschriebenen unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellten Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz zum einen Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten, zum anderen in den verschiedensten bekannten Arzneimittelformen vorliegen.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte

Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure,  
 5 Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat,  
 10 Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert  
 15 werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind  
 20 Suppositorien für die Anwendung im Rektum.

Aus bestimmten Zubereitungsformen kann Buprenorphin verzögert freigesetzt werden. Beispiele sind retardierende Tablettenformen aber insbesondere auch die Anwendung von Buprenorphin in einem Depot in  
 25 gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln als geeignete Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen wie auch verzögert freisetzende Partikel oder Implantate.

30 Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel,

Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden.

5

Eine besonders bevorzugte Form des erfindungsgemäßen Arzneimittels liegt vor, wenn das Arzneimittel eine verzögerte Freisetzung zeigt, vorzugsweise in Form einer Retard-Formulierung vorliegt, insbesondere

10

in der Form eines verzögert freisetzenden Partikels oder Implantats, vorzugsweise Kunststoff-Implantats oder -Partikels, vorliegt, wobei der Kunststoff vorzugsweise ausgewählt ist aus Polylactid bzw. einem Polylactid/Polyglykolid-Copolymer

15

oder

ein transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut ist.

20

Im übrigen gelten für das erfindungsgemäße Arzneimittel die gleichen bevorzugten Ausführungsformen wie sie oben bereits für unter erfindungsgemäßer Verwendung von Buprenorphin hergestellte Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz beschrieben wurden.

25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen kann mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93,

30

beschrieben sind. Aber auch andere Herstellungsarten insbesondere für moderne Arzneimittelformen sind denkbar und bekannt.

5 Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz bzw. Harninkontinenz, bei dem Buprenorphin in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher  
10 Säuren, verwendet wird.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

## 15 Beispiele

### 20 Beispiel 1: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden  
25 die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkatheter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und  
30 Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch nor-

male, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- 5       ▪ Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),
- 10     ▪ Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall zwischen den Miktionen).

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur

15     Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle drei Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser

20     Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz, erhöhter Miktionsfrequenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als

25     Vorwert wurden 10 µg/kg Buprenorphin im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

30

Die eingesetzte Konzentration entspricht dem ED<sub>50</sub> in einem bekannten Analgesiemodell für Ratten, dem Tail Flick.



Buprenorphin	TP threshold pressure	BC bladder capacity	ICI inter-contraction interval
0,01 mg/kg iv (n=6)	+69,9% **	+3,6%	+10,9%

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Buprenorphin (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der im Versuch eingesetzten Tiere. Signifikanz (Student T-Test): \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Buprenorphin zeigt gerade beim TP eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und ist damit prinzipiell geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz. Allerdings war die eingesetzte Konzentration, die analgetisch wirksam ist, offenbar zu hoch, da bei 2 der 6 Tiere bereits Tropf-Inkontinenz auftrat. Bei zwei niedrigeren Konzentrationen, 0,001 mg/kg i.v. und 0,005 mg/kg i.v. trat bei n=6 eine Steigerung des TP von + 27,6 % bzw. + 37,5% auf.

## Beispiel 2: Testsystem Cystometrie an der wachen geschädigten Ratte

Dieses Modell simuliert die Dranginkontinenz im Tiermodell; das eingesetzte Oxyhemoglobin (OxyHb) induziert eine Blasenüberaktivität.

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Pandita et al. (J. Urol. 2000, 164:545-550) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasen Katheter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase

infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),
- Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall zwischen den Miktionen).
- Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Blasendruck während einer Miktion).

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz, erhöhter Miktionsfrequenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert wurden  $2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$  Oxyhämoglobin im Vehikel = 0,9% NaCl in die Blase infundiert. Die Wirkung auf die cystometrischen Parameter wurden etwa 20 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber

dem Vorwert dargestellt (Tabelle 2). Die Behandlung mit Oxyhämoglobin induziert eine charakteristische Veränderung der cystometrischen Parameter mit einer Erhöhung des Miktionsdrucks, einer Erniedrigung der Blasenkapazität und einer Verringerung des Interkontraktionsintervalls.

5 Diese Veränderungen bilden die Veränderungen ab, die bei Patienten mit Dranginkontinenz gefunden werden.

Die Applikation von 5 µg/kg Buprenorphin im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. vor der Applikation von Oxyhämoglobin ist in der Lage die Veränderungen, die  
10 durch Oxyhämoglobin induziert werden, zu unterdrücken und darüber hinaus noch einen Anstieg des Schwellendrucks zu induzieren (Tabelle 2).

	<b>MP</b> Micturition pressure [cm H <sub>2</sub> O]	<b>TP</b> threshold pressure [cm H <sub>2</sub> O]	<b>BC</b> bladder capacity [ml]	<b>ICI</b> inter- contraction interval [min]
<b>OxyHb</b>				
<b>2,5x10<sup>-4</sup>M iv</b> (n=5)	v: 59 ± 8 h: 97 ± 5 Diff.: +64,4% **	v: 8,72 ± 1,31 h: 9,84 ± 1,56 Diff.: +12,8%	v: 0,92 ± 0,10 h: 0,65 ± 0,06 Diff.: -29,3% **	v: 4,96 ± 0,33 h: 3,33 ± 0,18 Diff.: -32,9% **
<b>OxyHb + Buprenorphin</b>				
<b>OxyHb: 2,5x10<sup>-4</sup>M Buprenorphin: 0,005 mg/kg iv</b> (n=6)	v: 54 ± 9 h: 37 ± 8 Diff.: -31,5% *	v: 9,07 ± 1,29 h: 14,28 ± 2,53 Diff.: +57,4 % *	v: 1,19 ± 0,12 h: 1,17 ± 0,13 Diff.: -1,7 %	v: 6,72 ± 0,73 h: 6,70 ± 0,88 Diff.: -0,3 %

15 Tabelle 2: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Oxyhämoglobin (OxyHb) mit und ohne vorherige Gabe von Buprenorphin. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichungen vor (v) und nach (h) Anwendung der Substanzen sowie die Veränderung (Diff.) im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der im Versuch eingesetzten Tiere. Signifikanz (Student T-Test): \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001.

20

Es ist zu erkennen, daß OxyHb die Blasenparameter deutlich im Sinne einer Dranginkontinenz negativ beeinflusst. Diese negative Beeinflussung

wird durch Buprenorphin aufgehoben und sogar verbessert. So sinkt der Miktionsdruck im Vergleich zu der durch OxyHb ausgelösten Dranginkontinenz und auch im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle signifikant. Weiter normalisiert Buprenorphin in diesem  
 5 Dranginkontinenzmodell das Interkontraktionsintervall und die Blasenkapazität vollkommen und bewirkt weiter eine signifikante und deutliche Erhöhung des Schwellendrucks.

Damit ist der Beweis angetreten, daß Buprenorphin, insbesondere im  
 10 Bereich der Dranginkontinenz, für die das OxyHb-Modell als Standardmodell steht, eine hervorragende Wirkung zeigt und zwar auch bei Schädigung, also im Krankheitsfall.

### 15 **Beispiel 3: Transdermale Formulierung:**

Es wird ein transdermales Applikationssystem gemäß Beispiel 1 der WO 98/36728 formuliert.

20 1,139 g einer Polyacrylat-Lösung von 47,83 Gew.-% mit selbstvernetzenden Acrylat-Copolymeren enthaltend 2-Ethylhexylacrylat, Vinyl-Acetat, Acrylsäure (Lösungsmittel: Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylacetonat im Verhältnis 37:26:26:4:1), 100 g Laevulininsäure, 150 g Oleyloleat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol,  
 25 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase wurden homogenisiert. Die Mischung wurde für ca. 2 Std. gerührt und dann visuell untersucht um festzustellen, ob alle festen Substanzen aufgelöst wurden. Man muß die Verdampfungsverluste durch erneutes Wiegen kontrollieren und falls nötig das Lösungsmittel mit Hilfe von Ethylacetat ausgleichen. Danach wird die  
 30 Mischung auf eine 420 mm breite transparente Polyester-Folie gebracht, so daß das Oberflächengewicht der getrockneten Schicht 80g/m<sup>2</sup> beträgt. Die Polyesterfolie dient als Schutzschicht und kann durch die Behandlung mit Silicon wieder aufgelöst werden. Das Lösungsmittel wird durch erhitzte Luft, die über eine feuchte Strecke geführt wird, entfernt. Durch diese  
 35 Wärmebehandlung verdampfen nicht nur die Lösungsmittel sondern es schmilzt auch die Laevulininsäure. Danach wird der Siegelfilm mit einer Polyesterfolie von 15 µ Dicke abgedeckt. Eine Fläche von 16 cm<sup>2</sup> wird mit

Hilfe eines geeigneten Schneidwerkzeuges ausgeschnitten und die Ränder, die zwischen den einzelnen Gegenständen stehengeblieben sind, werden entfernt.

- 5 Um die nominelle Freisetzungsgeschwindigkeit von ca. 25  $\mu\text{g/h}$  zu erreichen, ist die Gesamtmenge an Buprenorphin im Transdermal-Pflaster ca. 10 mg, die aktive Oberfläche sind ca. 12,5  $\text{cm}^2$  und die Größe des Pflasters beispielsweise ca. 30,6  $\text{cm}^2$ .

10 -

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von Buprenorphin auch in Form seiner Razemate,  
5 Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen  
seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen  
Enantiomers oder Diastereomers; seiner Base und/oder Salze  
physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels  
zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz  
10 und/oder Harninkontinenz, insbesondere der Dranginkontinenz oder  
„overactive bladder“.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die  
15 Behandlung mit einer Buprenorphin-Dosis unterhalb der Untergrenze  
der für die Schmerzbehandlung üblichen Dosis erfolgt.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die  
Behandlung mit einer Buprenorphin-Menge  $< 300 \mu\text{g}$  oder  $< 4,3 \mu\text{g/kg}$   
Körpergewicht, vorzugsweise zwischen  $300 \mu\text{g}$  und  $1 \mu\text{g}$  oder  $4,3 \mu\text{g/kg}$   
20 und  $0,014 \mu\text{g/kg}$ , insbesondere zwischen  $250 \mu\text{g}$  und  $5 \mu\text{g}$  oder  $3,6$   
 $\mu\text{g/kg}$  und  $0,07 \mu\text{g/kg}$ , besonders bevorzugt zwischen  $200 \mu\text{g}$  und  $10 \mu\text{g}$   
oder  $2,8 \mu\text{g/kg}$  und  $0,14 \mu\text{g/kg}$  erfolgt.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die  
25 Buprenorphin-Menge die maximale bzw. minimale Menge einer  
Einzeldosis und/oder die pro Tag verabreichte maximale oder minimale  
Menge ist.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch  
30 gekennzeichnet, daß das Arzneimittel eine verzögerte Freisetzung zeigt,  
vorzugsweise in Form einer Retard-Formulierung vorliegt.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in der Form eines verzögert freisetzenden Partikels oder Implantats, insbesondere Kunststoff-Implantats oder - Partikels, vorliegt, wobei der Kunststoff vorzugsweise ausgewählt ist aus Polylactid, Polyglykolid oder einem Polylactid/Polyglykolid-Copolymer.
7. Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das hergestellte Arzneimittel ein transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut ist.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus einer wirkstoffdurchlässigen Rückschicht, einer haftklebenden Reservoirschicht und einer wiederablösbaren Schutzschicht besteht.
9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reservoirschicht 20-90 Gew.-% Polymermaterial, 0,1-30 Gew.-% Weichmacher, 0,1-20 Gew.-% Buprenorphin auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Base und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, vorzugsweise in Form der Buprenorphinbase, und 0,1 –30 Gew.-% Lösungsmittel für Buprenorphin enthält, wobei das im System verbleibende Lösungsmittel für Buprenorphin in der Reservoirschicht vorzugsweise eine Verbindung mit mindestens einer sauren Gruppe ist.
10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel eine Freisetzungsrate des Buprenorphins zwischen 1 µg/h und 40 µg/h, vorzugsweise zwischen 2

$\mu\text{g/h}$  und  $35 \mu\text{g/h}$ , insbesondere zwischen  $5 \mu\text{g/h}$  und  $20 \mu\text{g/h}$ , bevorzugt zwischen  $5 \mu\text{g/h}$  und  $10 \mu\text{g/h}$  zeigt.

- 5 11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System eine Freisetzungsrates des Buprenorphins erster Ordnung über ein Dosierungsintervall von 72 h zeigt, so daß eine maximale Plasmakonzentration zwischen  $20 \text{ pg/ml}$  und  $1052 \text{ pg/ml}$  erreicht wird, und daß bei der Behandlung das transdermale therapeutische System
- 10 für ein weiteres Dosierungsintervall von mindestens 2 Tagen auf der Haut des Patienten verbleibt, während dessen das transdermale therapeutische System eine Freisetzungskinetik des Buprenorphins nullter Ordnung zeigt, so daß die Patienten während des zusätzlichen Dosierungsintervalls von mindestens 2 Tagen Analgesie erfahren.
- 15 12. Verwendung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß während des zusätzlichen Dosierungsintervalls von mindestens 2 Tagen eine relative durchschnittliche Freisetzungsrates von zwischen  $0,3 \mu\text{g/h}$  und  $21 \mu\text{g/h}$ , vorzugsweise zwischen  $0,3 \mu\text{g/h}$  und  $9 \mu\text{g/h}$  oder
- 20 zwischen  $13 \mu\text{g/h}$  und  $21 \mu\text{g/h}$ , insbesondere zwischen  $0,3 \mu\text{g/h}$  und  $0,6 \mu\text{g/h}$ , zwischen  $0,7 \mu\text{g/h}$  und  $1 \mu\text{g/h}$ , zwischen  $2 \mu\text{g/h}$  und  $4 \mu\text{g/h}$ , zwischen  $4 \mu\text{g/h}$  und  $7 \mu\text{g/h}$  oder zwischen  $5 \mu\text{g/h}$  und  $9 \mu\text{g/h}$  aufrechterhalten wird.
- 25 13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System eine Freisetzungsrates des Buprenorphins erster Ordnung über ein Dosierungsintervall von 72 h zeigt, so daß ca. 72 h nach Anwendung dieses transdermalen therapeutischen Systems eine durchschnittliche
- 30 Plasmakonzentration zwischen  $20 \text{ pg/ml}$  und  $1052 \text{ pg/ml}$ , vorzugsweise zwischen  $85 \text{ pg/ml}$  und  $263 \text{ pg/ml}$ , insbesondere zwischen  $20 \text{ pg/ml}$  und  $66 \text{ pg/ml}$ , zwischen  $42 \text{ pg/ml}$  und  $132 \text{ pg/ml}$ , zwischen  $169 \text{ pg/ml}$  und



526 pg/ml, zwischen 254 pg/ml und 789 pg/ml oder zwischen 339 pg/ml und 1052 pg/ml erreicht wird.

14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System mindestens 5 Tage auf der Haut des Patienten verbleibt.

15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel neben Buprenorphin einen Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, enthält.

16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel Buprenorphin in Form der freien Base, des Hydrochlorids, des Stearats, des Citrats oder Lactats, insbesondere der freien Base oder des Hydrochlorids, enthält.

17. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens Buprenorphin auch in Form seiner Razemate, Enantiomere, Diastereomere, insbesondere in Form der Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder in Form eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

18. Arzneimittel gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel eine verzögerte Freisetzung zeigt, vorzugsweise in Form einer Retard-Formulierung vorliegt, insbesondere

in der Form eines verzögert freisetzenden Partikels oder Implantats, vorzugsweise Kunststoff-Implantats oder -Partikels,

vorliegt, wobei der Kunststoff vorzugsweise ausgewählt ist aus Polylactid bzw. einem Polylactid/Polyglykolid-Copolymer

oder

5

ein transdermales therapeutisches System in Form eines Pflasters zur Verabreichung von Buprenorphin an die Haut ist.

**Zusammenfassung:**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Buprenorphin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang, erhöhter  
5 Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz sowie entsprechende  
Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang,  
erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Harninkontinenz.